Aus dem Institut für Blutgerinnung und
Transfusionswesen der Medizinischen
Einrichtungen der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. H. Brüster

Hepatitisrisiko nach Mehrfachtransfusionen bei Herz-Lungen-Maschinen-Patienten

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Universität
Düsseldorf

vorgelegt von
Reinhard Feher
1978

1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544323_0069

"Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Reinauer

Referent
gez.: Prof. Dr. Brüster

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Schulte

Aus dem Institut für Blutgerinnung und
Transfusionswesen der Medizinischen
Einrichtungen der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. H. Brüster

Hepatitisrisiko nach Mehrfachtransfusionen bei Herz-Lungen-Maschinen-Patienten

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Universität
Düsseldorf

vorgelegt von
Reinhard Feher
1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Inhaltsverzeichnis
==========

I Geschichtlicher Rückblick

II Hepatitis-B-Antigen
Eigenschaften und klinische Bedeutung

1. Infektionswege
2. Nachweismethoden
3. morphologische Eigenschaften
4. physikalische und biochemische Eigenschaften
5. immunologische Eigenschaften
   a) Subtypen
   b) Antikörper
6. Immunreaktion und Krankheitsverlauf

III Die Probleme der Antigen-Durchseuchung der Bevölkerung (Spender) und das damit verbundene Hepatitisrisiko nach Bluttransfusionen

1. HB_s-Antigen und HB_s-Antikörper-Befunde bei Blutspendern
2. HB_s-Antigen bzw. HB_s-Antikörper-Befunde nach Transfusionen
3. HB_s-Antigen-Nachweis bei Posttransfusionshepatitiden
4. Die nicht-parenterale Übertragung der Hepatitis B
5. Antigen-negative Hepatitiden: Hepatitis C
6. Die spezielle Situation der Herz-Lungen-Maschinen-Patienten aus der Sicht anderer Autoren

IV Untersuchungen:

1. Untersuchungsmethoden
2. Untersuchungsmaterial
3. Patienten

V Ergebnisse

VI Diskussion der Ergebnisse

Zusammenfassung

Literaturverzeichnis

I Geschichtlicher Rückblick

1885 wurde zum ersten Mal über eine Serumhepatitisepidemie berichtet. LÜRMANN (50) beobachtete sie bei Arbeitern einer Schiffswerft in Bremen nach Impfung gegen Blattern mit Serum menschlichen Ursprungs.
Berichte über Gelbsucht im Zusammenhang mit der Behandlung von venerischen Erkrankungen erschienen 1919, 1922, 1930 MURRAY, 1932 RUGE, 1937 SOFFER. Als Ursache wurde das zur Behandlung verwendete Medikament angegeben.
Über weitere Fälle von Spritzenhepatitis bei Diabetikern wurde von FLAMM 1926, DROLLER 1945 und SHERWOOD 1950 berichtet. 1937 veröffentlichten FINDLAY und MAC CALLUM über Fälle von Gelbsucht nach Immunisierung gegen Gelbfieber. FINDLAY erkannte 1939 die Gefahr gepoolten Serums. Erst 1943 wurde von MAC CALLUM der Zusammenhang zwischen Gelbsucht und ungenügend sterilisierten Spritzen erkannt. Über Gelbsucht nach Plasmatransfusionen wurde 1943 von MORGAN und WILLIAMSON und nach Bluttransfusionen 1944 von BEESON zum ersten Male berichtet.

Die Suche nach serologischen Tests zur Diagnose der Serumhepatitis ging über folgende Stationen: GEAR 1942, SAWYER 1944, EATON 1944, POLLARD und BUSELL 1953.
(Zusammenstellung der Daten nach 8).

1964 untersuchten BLUMBERG et al (9) systematisch die Seren von Patienten (Hämophile) mit multiplen Bluttransfusionen. Sie entdeckten im Immundiffusionstest präzipitierende Antikörper gegen ein Antigen, welches zum ersten Mal im Serum eines australischen Ureinwohners gefunden wurde. Das entsprechende Antigen wurde daher Australia-Antigen genannt. Da bei weiteren Untersuchungen das Antigen gehäuft bei Leukämiekranken gefunden wurde, dachten sie damit ein ätiologisches Agens für diese Krankheit gefunden zu haben.

Patienten mit Down-Syndrom sind mit einem hohen Leukämierisiko behaftet. Bei der Untersuchung dieser Personengruppe wurde 1966 von BLUMBERG ein Patient entdeckt, der erst im Laufe der Untersuchungen Antigenämie entwickelte. Leberuntersuchungen ergaben eine Hepatitis. Weitere Untersuchungen an Virushepatitis erkrankten Personen ergaben, daß im Immundiffusionstest 10,4 % Au-Antigen positiv waren.

Auch PRINCE (63) entdeckte 1968 im Serum von Patienten mit Transfusionshepatitis ein Antigen (SH - Ag), das sich später als identisch mit dem Australia-Antigen erwies.

Die weitere Entwicklung war durch Versuche an Freiwilligen mit dem infektiösen Agens gekennzeichnet. Die Willowbrook-Studie von KRUGMANN et al (38) bestätigte die Entdeckungen von BLUMBERG und PRINCE, nämlich die eindeutige Beziehung zwischen Hepatitis B (Serumhepatitis) und dem Australia-Antigen. Er konnte durch Impfung mit einem Hepatitisserumpool nachweisen, daß es zwei Formen von Hepatitis gibt, die sich in ihren epidemiologischen, klinischen und immunologischen Kriterien unterscheiden, daß es keine Kreuzimmunität gibt und daß bei Weiterverimpfung einer Form wie z.B. Hepatitis B immer wieder dieselbe Form mit ihren charakteristischen Kriterien auftritt.

Eine tabellarische Zusammenfassung der Charakteristika soll dies noch einmal verdeutlichen:

Merkmale für Virus-A und Virus-B-Hepatitis

	Virus A	Virus B
Synoym	Hepatitis epidemica	Inoculations-hepatitis
Inkubationszeit (Tage)	15 - 50	50 - 240
Willowbrook	MS 1	MS 2
HB-Antigen	negativ	positiv
Immunität	meist lebenslang	etwa 1 Jahr ?
Infektionsweg		
Parenteral	+	++
Oral	++	+
Stuhl	++	+?
Harn	+?	+?
Übertragung auf Affen	Marmoset	Schimpanse
Saisonbindung	Herbst/Winter	ganzjährig
Altersabhängigkeit	Kinder, Jugendliche	alle Alters-klassen
Geschlecht	♂ = ♀	♂ : ♀ (1,8 : 1)
Schwere	leicht	leicht bis sehr schwer
Gammaglobulin-Prophylaxe	gut	Erfolg abhängig vom HB-Ak-Titer im γ-Globulin

(Modifiziert nach 58)

In neueren Untersuchungen von LINHART (49) und STROHM (83) wurden die klinischen und biochemischen Unterschiede genauer untersucht. Beide stellten übereinstimmend fest, daß

für die Serumhepatitis ein langsamerer, aber insgesamt höherer Transaminasenanstieg, Erhöhung des Bilirubins auf Werte von mehr als 20 mg %, eine Erhöhung des de-Ritis-Quotienten auf über 1 und ein protrahierter Verlauf charakteristisch sind.

Die Forschung bemühte sich nun um Strukturaufklärung des Antigens und um Klärung der immunologischen Prozesse. Einen Überblick über den derzeitigen Stand der Forschung gibt der nächste Abschnitt:

II Hepatitis-B-Antigen (HB_s-Ag) Eigenschaften und klinische Bedeutung

II 1 Infektionswege

Der eindeutige Zusammenhang zwischen Hepatitis B und Transfusion HB_s-Antigen-haltigen Blutes gilt als gesichert und wird im nächsten Kapitel statistisch belegt. Durch immer empfindlichere Nachweismethoden sammelten sich aber auch die Beweise für die nicht-parenterale Übertragung. (Literaturübersicht in 60,71,87):

ANISHÄNSLIN wies die intravenöse Drogenapplikation als Infektionsweg nach. VILLAREJOS und TAMO konnten Antigen und Antikörper im Speichel, APOSTOLOV und HENGST das Antigen im Urin von Hepatitis-B-Kranken nachweisen. Weitere Übertragungsmodi ergaben sich durch sexuellen Kontakt (HERSH, HEATHCOTE, SHERLOCK) und insgesamt durch häusliche Kontakte mit Antigen-Trägern (HEATHCOTE). Inzwischen konnte sogar die Übertragung durch verschiedene Moskitoarten nachgewiesen werden (DICK).

II 2 Nachweismethoden

Man unterscheidet verschiedene Nachweismethoden unterschiedlicher Empfindlichkeit:
Immundiffusion in der Ouchterlony-Technik, Überwanderungselektrophorese, Komplementbindungsreaktion, passive Hämagglutination, Latexagglutination, Radioimmunassay (RIA) und Enzymassay.

Im Immundiffusionstest diffundieren Antiserum und das zu testende Serum in einem Agarose-Gel aufeinander zu. Es entstehen Präzipitationslinien, die aus Antigen-Antikörperkomplexen bestehen.

Das Prinzip der Überwanderungselektrophorese besteht darin, daß das Antigen im Ager-Gel durch Endosmose anodenwärts, der Antikörper kathodenwärts wandert. Beim Zusammentreffen der Reaktionspartner entsteht eine Präzipitationslinie.

Bei der Komplementbindungsreaktion kommt es ebenfalls zur Bildung von Antigen-Antikörperkomplexen. Dabei wird Komplement verbraucht, das den Grad der Hämolyse des Indikatorsystems bestimmt.

Beim Latexagglutinationstest agglutiniert das Antigen mit Latexpartikeln, die mit Kaninchenantikörpern behandelt sind.

Beim RIA wird das Serum mit Antikörper inkubiert. Es bildet sich ein Antigen-Antikörperkomplex, dessen noch freie Valenzen durch radioaktiv-makierten Körper besetzt werden (Sandwich). Die γ-Strahlung des ^{125}J-makierten Antigen-Antikörper-Komplexes wird gemessen.

Beim Enzymassay handelt es sich ebenfalls um eine Sandwich-Technik. Hier dient zur Markierung der Antikörper Meerrettich Peroxidase.

Radioimmunassay und Enzymassay werden als die zur Zeit empfindlichsten Nachweismethoden betrachtet. (11, 12, 41, 77, 86).
Folgende Tabelle soll dies verdeutlichen:

Geringste Antigenkonzentration, die von den Tests noch nachgewiesen wurde (ug/ml)
(Tabelle nach 41)

Tests	HB_s-Antigen	
	Subgruppe ad	Subgruppe ay
Immundiffusion	3,0	3,0
Überwanderungs-elektrophorese	2,0	1,5
Rheophorese	1,0	0,75
Hepanosticon-Test	0,13	0,093
Auscell-Test	0,016	0,023
Ausria II 125-Test	0,002	0,0015

Mit Hilfe der Fluoreszenzmikroskopie wurde die Lokalisation des Antigens im Gewebe untersucht und mit Hilfe der Elektronenmikroskopie wurde die Morphologie des Antigens aufgeklärt.

II 3 Morphologische Eigenschaften

Elektronenmikroskopisch lassen sich drei morphologisch verschiedene Partikel unterscheiden. Es handelt sich einmal um pleomorphe sphärische Partikel, die 16 - 25 nm groß sind und knopfartige Untereinheiten tragen. (BAYER et al 7).

Als zweite Form wurden tubuläre, zum Teil auch verzweigte Partikel mit einem Durchmesser von 20 nm und einer Länge von 100 - 700 nm beschrieben. DANE et al (14) entdeckten eine dritte Form. Die Dane-Partikel bestehen aus einem elektronenoptisch dichteren Kern von 28 nm, einer Schale von 8 nm und einem äußeren Mantel von 7 nm. Nach Detergentienbehandlung zerfallen die Partikel. Die Schale verhält sich immunologisch wie HB_s-Antigen, der Kern ähnelt einem Rhinovirus und hat eine eigene spezifische Antigenität. Sie schlugen vor, diesen Partikel als das Virus und die beiden anderen Formen als Überschuß des Virusmantelmaterials zu betrachten.
BARKER et al entdeckten den core-Anteil im Kern von Hepatitis-B infizierten Leberzellen. Da einmal spezifische Antikörper gegen diesen core-Anteil in der akuten Phase der Hepatitis gefunden wurden und HB_s-Antigen nur im Zytoplasma nachgewiesen wurde, stellte man die Hypothese auf, daß das Nukleokapsid im Zellkern des Hepatocyten vervielfacht wird, dann in das Zytoplasma wandert und sich dort mit einem Proteinmantel umgibt (6).

II 4 Physikalische und biochemische Eigenschaften

Die Untersuchungen wurden an den 20 nm großen sphärischen Partikeln durchgeführt. Es handelt sich um ein Lipoprotein mit dem Molekulargewicht von 2,4 bis 4 10^{-6}, elektrophoretisch wandert es im Alpha -2- Beta Globulin-Bereich (23).

II 5 Immunologische Eigenschaften

a) Subtypen

Das Antigen ist serologisch heterogen. Allen gemeinsam ist die gruppenspezifische Determinante a, daneben findet man die Determinanten d und y, die sich gegenseitig ausschließen. LE BOUVIER entdeckte außerdem noch eine wirtsspezifische Determinante x, die in Verbindung mit ad bzw. ay vorkommt. BANCROFT et al konnten noch zwei weitere antigene Determinanten nachweisen, nämlich w und r. Die erregerspezifischen Determinantenkombinationen sind adw, adr, ayw und ayr. Inzwischen konnte man weitere Determinanten differenzieren. Es ergaben sich acht verschiedene Subtypen, deren Nomenklatur 1975 in Paris wie folgt festgelegt wurde: a_1y (w), $a_1{}^1y$ (w), $a_2{}^3y$ (w), a_3y (w), ayr, $a_2{}^1d$ (w), a_3d (w), adr. Man betrachtet diese Determinanten als Phänotypen der verschiedenen Genotypen des Hepatitis-B-Virus (82).

Untersuchungen über die Verbreitung der Subtypen ergaben, daß adr gehäuft in Asien und im Südpazifik, adw und ayw gemischt in Nordamerika und Europa vorkommen. Subtyp ayw wurde im Zusammenhang mit Drogenmißbrauch beobachtet.

b) Antikörper

Antigen-Kontakt führt zur Bildung von Antikörpern und zwar bilden sich Antikörper gegen die Oberfläche und Antikörper gegen den core-Anteil. Antikörper gegen die Hepatitis-B spezifische DNA-Polymerase sind nicht bekannt. Sie sind eine Reaktion des lymphatischen Gewebes auf das Antigen. Es handelt sich um

Immunglobulin der Ig G-Klasse und führt zur Aggregation der drei Strukturen des Antigens (71/78). HB_c-Antikörper gegen den core-Anteil entstehen 1 - 3 Monate nach Erscheinen des HB_s-Antigens. Das Auftreten fällt zeitlich mit dem klinisch-chemischen Nachweis des stärksten Leberzellschadens zusammen. Höchste HB_c-Antikörper Titer wurden bei Patienten mit persistierender Antigenämie nachgewiesen. Dies führte zu der Annahme, das HB_c-Antikörper ein empfindlicher Indikator für eine anhaltende Virus-B-Replikation sei (51).

Der Zeitraum zwischen positivem HB_s-Antigennachweis und positivem HB_s-Antikörper-Nachweis beträgt ungefähr 6 Monate (56). Die Häufigkeit des Vorkommens liegt bei über 30 - 80 % bei Hämophilen nach Mehrfachtransfusionen. Der Prozentsatz schwankt je nach Empfindlichkeit der Untersuchungsmethoden und liegt bei empfindlichsten Methoden noch höher. Hier im Düsseldorfer Institut liegt der Wert bei 100 % (Methode Ausab).

Insgesamt läßt sich mit empfindlichen Nachweismethoden HB_s-Antikörper häufiger nachweisen als das entsprechende Antigen. (Zahlenmaterial s. III,2)

II 6 Immunreaktion und Krankheitsverlauf.

DUDLEY und Mitarbeiter (16) stellten folgende Hypothese auf: "Der Verlauf und die Prognose der Infektion werden durch die zelluläre Immunreaktion des befallenen Organismus bestimmt. Nicht das Virus selbst, sondern erst die durch das Virus hervorgerufene Immunreaktion gegen die befallenen Leberzellen führen zur Zellzerstörung bei der Hepatitis B, d.h. lösen die eigentliche Erkrankung aus."

Diese 1972 aufgestellte Hypothese konnte inzwischen von anderen Untersuchern bestätigt werden. (17, 30, 32, 44, 54, 55, 84, 89)

Reaktionsmöglichkeiten beim Empfänger:

SCHUMACHER hat die Reaktionsmöglichkeiten nach Virus-Hepatitis-B-Infektion dargestellt (80).

1. Virusträger ohne Hepatitis	primäre Toleranz gegenüber dem Virus, T-Zell-Defekt (Urämie, Leukämie, M.Down)	mesenchymale Reaktion fehlt
2. Virushepatitis, oft anikterisch oder protrahiert, Viruspersistenz	schwache immunologische Reaktion, partieller Immundefekt, Virus wird nicht eliminiert	nur geringe mesenchymale Entzündung
3. chronisch-persistierende Hepatitis, Viruspersistenz	abgeschwächte immunologische Reaktion gegen das Virus, die nicht zur Elimination führt	schwache, chronische mesenchymale Reaktion.
4. Virushepatitis mit normalem Verlauf	normal starke immunologische Reaktion gegen das Virus	normal starke mesenchymale Reaktion
5. fulminante Hepatitis	sehr starke immunologische Reaktion gegen das Virus	überschießend stark ablaufende mesenchymale Entzündung mit Untergang von Lebergewebe
6. chronisch-aggressive Hepatitis mit Viruspersistenz	anscheinend starke immunologische Reaktion, die aber nicht zur Elimination des Virus führt. Vorkommen von Autoimmun-Phänomenen	ausgeprägte mesenchymale Entzündung
7. aktive chronisch-aggressive, autoimmune Hepatitis	nach Elimination des Virus bleibt eine autoimmune Reaktion durch Lymphozyten und Antikörper bestehen Defekt der Suppressor-T-Zellen	starke mesenchymale Entzündung

Es konnte außerdem nachgewiesen werden, daß das klinische Bild von der Menge des infektiösen Materials abhängig ist. BARKER et al hatten Antigen-haltiges Plasma Freiwilligen subkutan injiziert. Sie konnten nachweisen, daß bis zu einer Verdünnung von 10^{-4} Hepatitis erzeugt werden konnte. Bei Verdünnungen von 10^{-5} - 10^{-7} entstand nur Antigenämie, ab 10^{-8} gab es keine Reaktion mehr (5).
Wichtig sind Patienten mit einer fehlenden Immunantwort: Untersuchungen von HOLTERMÜLLER (30) und KNOLLE (35) ergaben, daß es klinisch vollkommen gesunde HB_s-Antigen-Träger mit normaler Leberhistologie gibt.
Das Risiko einer Hepatitis-B-Übertragung durch diese Patienten soll gering sein (71). Potentiell infektiös sind klinisch symptomfreie HB_s-Antigen-Träger mit einem histologisch nachweisbaren Leberschaden (27).

II 7 Aktive und passive Immunisierung.

Obwohl SCHLAAK et al (73) einen statistisch-significanten Zusammenhang zwischen Applikation von HB_s-Antikörper-positivem Blut und Hepatitisrisiko festgestellt hat und einige andere Autoren keinen schützenden Effekt feststellen konnten (31, 36, 46, 77), scheint es so zu sein, daß Immunglobulin mit genügend hohem Antikörpertiter einen schützenden Effekt besitzt (Lit. bei 52).
In neueren Untersuchungen berichten POLAKOFF (62) und REESINK (69) über die erfolgreiche Behandlung mit HB-Immunglobulin. Sie schränken allerdings ein, daß in dieser Studie kein Vergleich mit nicht behandelten Personen durchgeführt wurde und somit kein absoluter Beweis für die Effektivität gegeben war.

Die unterschiedlichen Ergebnisse sind aber nicht unbedingt miteinander vergleichbar, da sie unter verschiedenen Bedingungen erzielt wurden; die Injektion von HB_s-Antikörper fand entweder vor dem vermuteten oder nach dem stattgefundenen

Antigen-Kontakt statt.
Außerdem muß man berücksichtigen, daß passiv zugeführte HB_s-Antikörper eine Halbwertzeit von ca. drei Wochen haben und höchste Titer nur 3 - 5 Tage vorhanden sind (21, 31).

Erfolgversprechend verlaufen auch Versuche zur aktiven Immunisierung: KRUGMANN (39) und PRINCE (65) konnten an Schimpansen zeigen, daß Hepatitis-B-Impfstoff immunisierend wirkt.

III Die Probleme der Antigen-Durchseuchung der Bevölkerung (Spender) und das damit verbundene Hepatitisrisiko nach Bluttransfusionen.

Der Nachweis des HB_s-Antigen muß nach dem heutigen Wissenstand als indirekter Nachweis des Hepatitis-B-Virus gewertet werden. Der Nachweis des korrespondierenden HB_s-Antikörpers zeigt an, daß sich der Organismus mit dem HB_s-Antigen und damit wahrscheinlich auch dem Hepatitis-Virus auseinandergesetzt hat.

III 1 HB_s-Antigen und HB_s-Antikörper-Befunde bei Blutspendern:

Die folgenden Tabellen sollen die Antigen und Antikörperdurchseuchung der Bevölkerung (Blutspender) verdeutlichen:

HB_s-Antigen positive Befunde bei Blutspendern:

Untersucher	Zahl der Untersuchten	Antigen positiv	%	Methode
BLUMBERG (48) 1968 Südostasien	1.802	111	6,2	
HIRSCHMANN (48) 1969 Afrika	112	18	16,0	
OKOCHI MURAKAMI (48) 1968 Japan	11.820	141	1,3	
GOCKE (48) 1970 USA	3.855	18	0,47	
SOULIER (48) 1970 Frankreich	18.046	75	0,41	
CHERUBIN, PRINCE (48) 1971 USA	85.539	84	0,09	
KLIMAN (48) 1971 USA	106.294	114	0,11	
KRASSNITZKY (48) 1971 Österreich	117.387	503	0,42	
KRECH (37) 1973 Schweiz	20.417	41	0,2	ÜEP/KB
TAYLOR (85) 1974 Kanada	382	37	9,7	RPHA
MULLIS (59) 1974 Schweiz	442	18	3,9	
MÜLLER (57) 1966-73 DDR	589	106	18,0	
KABOTH (48) 1970 Göttingen	5.150	24	0,46	
SANWALD, SAUERBRUCH (48) 1970 Heidelberg	2.053	17	0,78	
BUSCH (12) 1970 - 74, Hamburg	107.370 Dauerspender	72	0,07	ÜEP
	4.832 Neuspender	27	0,56	ÜEP

HB_s-Antigen positive Befunde bei Blutspendern:

Untersucher	Zahl der Untersuchten	Antigen positiv	%	Methode
KNOLLE (35) 1974/75 Mainz	155.079	300	0,19	PHA
(48 Zusammenstellung nach Sanwald)				
aus dem Institut für Blutgerinnung und Transfusionswesen, Düsseldorf	Dauerspender		0,1 o/oo	RIA
	Neuspender vor der Aufnahme		1 - 3 %	RIA

HB_s-Antikörper positive Befunde bei Blutspendern

Untersucher	Untersuchte	anti HB_s pos. %	Methode
FROESNER (22) BRD (1975)	1.157	8,7	PHA
LANDER (40) 1971	- freiwillig bezahlt	14,4 22,6	RIA
LANGE (42) 1974	1.968	16,5	Ausab-Test
LEHMANN (46) 1971-74	3.523	5,5	RIA
MÜLLER (53) 1975	-	3,4	RIA
PRINCE (Zit. in 36) 1971	- bezahlt	38,5	-
SCHOBER (79) 1975	11.079	6,5	RIA
MULLIS (59) 1974	442	3,9	RIA/VIE
aus dem Institut für Blutgerinnung und Transfusionswesen Düsseldorf	4.000	9,5	RIA

Bei den HB_s-Antikörper-Untersuchungen wurde Altersabhängigkeit nachgewiesen. (22, 79) Zwanzigjährige und Jüngere zeigten eine HB_s-Antikörper-Durchseuchung von 0,5 % bzw. 5 %. Dies steigerte sich auf 17 % bzw. 14 % bei Sechzigjährigen.

Es konnte außerdem eine Steigerung auf 20,2 % bei hospitalisierten Patienten (79) ohne klinische Hepatitis und auf 82 % (40) bei Patienten mit multiplen Transfusionen nachgewiesen werden. Die letzte Zahl entspricht übrigens in der Größenordnung dem HB_s-Antikörper-Nachweis nach Hepatitis B (75 und 53).

Da Blutspender keinem höheren Hepatitisrisiko als die lebergesunde Normalbevölkerung ausgesetzt sind, kann man davon ausgehen, daß die Durchseuchung für HB_s-Antigen bei durchschnittlich 0,4 % und für HB_s-Antikörper bei 14 % liegt. (Im Bereich der Bundesrepublik Deutschland).

III 2 HB_s-Antigen bzw. HB_s-Antikörper-Befunde nach Transfusionen.

Ganz anders sehen die Zahlen aus, wenn antigenhaltige Konserven transfundiert wurden. So konnten GOCKE (26) und GITNIK (24) nachweisen, daß in 74 % bzw. 52 % der Fälle Hepatitis oder eine Immunantwort festgestellt wurden. Aufgeschlüsselt ergab sich folgendes:

GOCKE (1972)	78 Patienten	50 %	Hepatitis oder Antigen positiv
		24 %	HB_s-Antikörper positiv
GITNIK (1973)	70 Patienten	39 %	Hepatitis
		12 %	HB_s-Antigen positiv
		11 %	HB_s-Antikörper positiv

Einen direkten Vergleich hat MULLIS (59) durchgeführt:

HBAg und HBAk in postoperativen Seren
nach Bluttransfusion vor und nach Elimination
UIE*-positiver Spender

Transfusion von	Anzahl Pat.	davon in postop. Seren mindestens einmal positiv	
		HBAg	HBAK
ungetestetem Blut	138	24 (17 %)	15 (11 %)
getestetem Blut	58	6 (10 %)	2 (3 %)

Die Effektivität der Testung auf Antigen mittels RIA und damit die Verhinderung der Transfusionshepatitis liegt zwischen 20 % (66) und 59 % (29).

* Überwanderungsimmunelektrophorese

Eine Tabelle, die die Streubreite der Hepatitisfrequenz bei Patienten mit Transfusionanamnese darstellt, hat BUSCH veröffentlicht (12)

		Zahl der Patienten	Hepatitis m.Ikterus pro Patient	Hepatitis (m.Ikterus u. anikterisch) pro Patient	Hepatitis (m.Ikterus) pro transfundierte Bluteinheit	Hepatitis (m.Ikterus u. anikterisch) pro transfundierte Bluteinheit
			%	%	%	%
CREUTZFELDT	(1966)	472	3,8	13,8	0,7	-
ALLEN, SAYMAN	(1961)	3.524	-	4,1	-	-
SCHIMIZU, KITAMOTO	(1963)	175	6,0	71,0	-	-
GLINZ	(1971)	145	-	31,7	4,0	-
SCHRICKER	(1970)	406	4,18	6,64	-	1,6
EGOZ	(1972)	1.754	0,7	-	0,26	-
NATIONAL TRANSFUSION	(1972)	4.984	2,8	3,2	0,36	-
Hepatitis-Studie Univers. Krankenhaus Hamburg-Eppendorf	(1956)	1.313	1,15	-	0,3	-
KUTSCHERA	(1974)	1.167	4,0	6,0	-	1,8

Hier wird allerdings keine Aussage über das Spender-Screening gemacht. Daher ist diese Tabelle nur bedingt aussagefähig.

III 3 HB_s-Antigen-Nachweis bei Posttransfusionshepatitiden

Vielfach untersucht wurde auch der Prozentsatz an Hepatitiden nach Transfusion und Krankenhausaufenthalt, bei denen HB_s-Antigen nachweisbar ist.

		Patienten mit Transfusionshepatitis	Ag positiv
DE RITIS	(15)	12	18 = 90 %
KRECH	(44)	43	28 = 85 %
LEHMANN	(47)	33	12 = 36 %
LIEBERMEISTER 32 verschiedene Unters. zusammengefaßt	(48)	$\bar{x}$ 118	$\bar{x}$ 37 = 44 %
MÜLLER	(57)	85	10 = 12 %
MÜLLER	(58)	91	10 = 11 %

SUTNICK (84) hat ältere Untersuchungen von 1967 bis 1970 zusammengestellt. Die Ergebnisse schwankten zwischen 10,4 % (das ist auch die älteste Untersuchung von BLUMBERG 1967) und 80,1 %. Der Schnitt liegt bei 38 %.
Für die Zusammenstellung gilt das Gleiche wie für die von LIEBERMEISTER (48):
Beide können nur die Bandbreite der HB_s-Antigen-Frequenz verdeutlichen, da die Untersuchungen zu heterogen sind. Feststellbar bleibt, daß in 10 % (15) bis ca. 50 % (48, 60, 87) (evtl. auch höher) der Fälle von Hepatitis mit Transfusionsanamnese kein Antigen nachweisbar ist.

Die beiden letzten Abschnitte zeigten, daß trotz intensiver Spender-Untersuchung ein Restrisiko verbleibt. Untersuchungen darüber brachten als Ergebnis Berichte über die Probleme der nicht-parenteralen Übertragung der Hepatitis B und der Antigen-negativen Hepatitis = Hepatitis C.

III 4 Die nicht-parenterale Übertragung der Hepatitis B

Durch konsequente Anwendung wenig empfindlicher Methoden zur HB_s-Antigen-Suche konnte das Risiko einer Hepatitis-B nicht drastisch reduziert werden. Es kamen daher eine Vielzahl von Untersuchern (3, 4, 10, 12, 13, 19, 27, 28, 33, 48, 58) zu folgendem falschen Schluß:

"Die derzeitige, sehr aufwendige gesundheitliche Überwachung der Blutspender kann als einseitiges Bemühen im transfusionsmedizinischen Bereich allein nicht zu einer Eliminierung der Hepatitis B führen."

Das Risiko der nicht-parenteralen Übertragung ist natürlich besonders durch die Hospitalisierung gegeben. Es spielt aber nur eine untergeordnete Rolle. So stellte BARKER fest, daß bei einer oralen Infektion eine etwa 50-fach höhere Dosis benötigt wird als bei einer parenteralen (5). Der wichtigste Infektionsweg einer Hepatitis-B ist die Transfusion von Blut und Blutpräparaten, die nur mit relativ unempfindlichen Methoden getestet wurden. So konnte GITNIK nachweisen, daß eine signifikante Anzahl Bluteinheiten, die mittels CEP [1] untersucht und Antigen-negativ waren, doch Antigen enthielten, wenn der Test mittels RCA [2] oder RIA [3] wiederholt

1) counterelektrophoresis
2) red-cell-agglutination
3) radioimmunassay

wurde und wies weiter nach, daß diese Konserven in 52 % der Fälle eine Hepatitis oder Immunantwort erzeugten.
Ein ähnliches Ergebnis wurde im Düsseldorfer Institut für Blutgerinnung und Transfusionswesen gewonnen.

III 5 Antigen-negative Hepatitiden: Hepatitis C

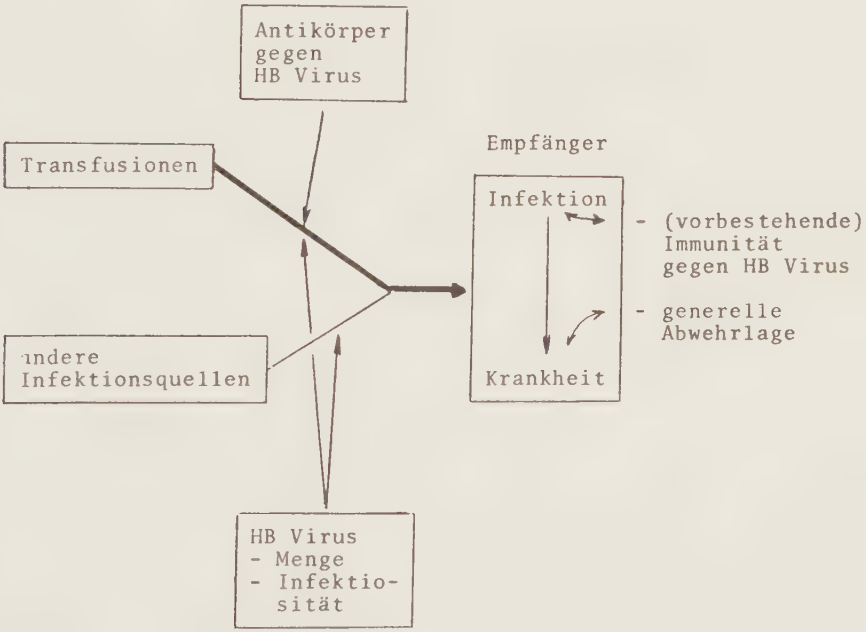
FEINSTONE et al (18) untersuchten 22 Hepatitis-Patienten mit Transfusionsanamnese ohne positiven HB_s-Antigen-Nachweis auf HB_s-Antikörper, auf Hepatitis A-Antikörper, Cytomegalievirus und Epstein-Barr-Virus.
Sie kamen zu dem Schluß, daß es wahrscheinlich sei, daß wenigstens ein Teil dieser Antigen-negativen Transfusionshepatitiden durch andere infektiöse Antigen verursacht wird, die noch nicht identifiziert wurden.

Zum gleichen Schluß kamen PRINCE et al (66) in 51 Fällen von Hepatitis mit Transfusionsanamnese. Hier konnte in 36 Fällen HB_s-Antigen-negativer Hepatitis ausgeschlossen werden, daß sie durch Hepatitis A-Erreger und Cytomegalievirus verursacht wurde.

In beiden Fällen konnte die Hepatitis C nur im negativen Sinne charakterisiert werden, nämlich als non A-non B Hepatitis. Der oder die Erreger wurden nicht gefunden.

III 6 Die spezielle Situation der Herz-Lungen-Maschinen-Patienten aus der Sicht anderer Autoren.

MULLIES (59) hat versucht, die spezielle epidemiologische Situation bei herzoperierten Patienten schematisch aufzuzeigen:



In dieser Abbildung wurden die Toxizität der Anästhesie und anderer Medikamente, der by-pass selbst und die Natur der ursächlichen Erkrankung nicht berücksichtigt.

Diese spezielle Situation und die gute Überschaubarkeit bzw. Kontrollmöglichkeit dieser Personengruppe hat folgende Autoren veranlaßt, sich näher mit dem Thema zu befassen:

GLINZ (25), HELCL (28), LEE (45), LEHMANN (46), MULLIES (59), PANDEL (61), RASTAN (68), SCHLAAK (72, 74, 75, 76) und SLATER (81).

Die folgende Tabelle soll eine Übersicht über ihre Ergebnisse geben:

		Pat.	Hepatitis	ikt/anikt	transf. E $\bar{x}$	rechnerisch Risiko/ transf.E.
HELCL	(1971)	547	15 = 2,7 %		17,75	0,2 %
GLINZ	(1972)	145	46 = 32 %	2 : 44	8,5	4 %
SCHLAAK	(1972)	87 retrospektiv	23 = 26 %			
		20 prospektiv	11 = 55 %	7 : 4		5 - 6 %
RASTAN	(1973)	29	6 = 20,7 %	4 : 2	12,3	1,7 %
LEE	(1974)	30	11 = 37 %		8,4	4,4 %
SCHLAAK	(1974)	48	25 = 52 %		12,4	6,4 %
SLATER	(1974)	102	1 = 0,9 %			
LEHMANN	(1975)	92	35 = 38 %			
PANDEL	(1976)	41	13 = 32 %	3 : 10	9,2	3,5 %

Man muß allerdings berücksichtigen, daß es sich hier durchweg um ältere Untersuchungen aus den Jahren 1971 - 1974 handelt. Ein aktuelles Ergebnis liefert nur PANDEL bei der Untersuchung von den Kindern aus dem Jahre 1976 (61). Es liegt allerdings in der Größenordnung im Bereich der älteren Untersuchungen. Es wurde daher die Diagnose Hepatitis B in erster Linie über Inkubationszeit und Enzymstatus gewonnen. Ausnahmen bilden:

GLINZ (25) hat in 13 Fällen die Diagnose auch bioptisch durch Punktion gesichert. PANDEL (61) hat bei den 13 an Hepatitis erkrankten Patienten auch Antigen bzw. Antikörper untersucht und in 6 Fällen Antigen und in 2 Fällen Antikörper festgestellt.

Es müssen auch Abstriche bei der Spenderuntersuchung gemacht werden. Sie wurden nur über den Enzymstatus ausgesucht. Antigen-Untersuchungen fanden nur in Ausnahmefällen und dann nach der Transfusion der Konserven statt. Aussagen darüber findet man nur bei SCHLAAK (74,75). Man kann allerdings annehmen, daß bei den neueren Untersuchungen von LEHMANN (46) und PANDEL (61) eine Untersuchung der Spender auf HB_s-Antigen obligatorisch war.

Zuammenfassend läßt sich folgendes feststellen:

Hepatitisrisiko/Pat.	$\bar{x}$ = 29,6 %
transf. Einheiten/Pat.	$\bar{x}$ = 11,4
rechnerisches Risiko/ transf. Einheit	$\bar{x}$ = 3,7 %

Obwohl nur in vier Untersuchungen über das Verhältnis ikterisch zu anikterisch Aussagen gemacht wurden, kann man sagen, daß die anikterischen Fälle vorherrschen. Man muß allerdings berücksichtigen, daß die Grenze zwischen einer operationsbedingten Enzymerhöhung und einer anikterischen Hepatitis verursacht durch Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus von jedem Autor anders angesetzt wurde.

Der Vergleich mit den Werten aus III,2 zeigt, daß die Hepatitisfrequenz bei herzoperierten Patienten um ca. 10 % höher liegt als bei anderen Patienten, die Bluttransfusionen benötigen: 29,6 % (Herz-Lungen-Maschinen-Patienten)/ 19,5 %.

Als Lösungsmöglichkeiten für das erhöhte Hepatitisrisiko bei Herz-Lungen-Maschinen-Patienten wurde von den anfangs angegebenen Autoren folgendes berücksichtigt:

Die Mehrzahl der Autoren sieht ausschließlich in der Bluttransfusion ein Hepatitisrisiko. Dies wurde auch statistisch belegt (GLINZ (25), PANDEL (61), SCHLAAK (73, 74, 75, 76).

Als Ursache ist also der erhöhte Blutverbrauch bei Herz-Lungen-Maschinen-Operationen zu betrachten. HELCL (28) konnte durch Vergleich mit Kontrollgruppen nachweisen, daß die Hospitalisierung als Ganzes wenigstens die gleiche Bedeutung für das Vorkommen einer Virushepatitis hat als die Verabreichung von Bluttransfusionen. LEE (45) schloß aus der erhöhten Antigen-Frequenz bei Herz-Lungen-Maschinen-Patienten schon vor der Operation auf ein Risiko durch die Herzkatheterisation. RASTAN (68) stellte bei Patienten mit erworbenen Herzerkrankungen eine höhere Erkrankungsrate fest als bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern. Da die Perfusionszeit bei erworbenen Herzfehlern wesentlich höher lag, nahm er an, daß die Herz-Lungen-Maschinen-Operation ein Schockzustand sei, der zu einer Minderdurchblutung einzelner Organe (bei der Leber 20 - 30 %) führe und damit eine Leberzellschädigung bedinge. Eine weitere Ursache postoperativer Lebererkrankungen sah er in der durch die Grunderkrankung vorgeschädigten Leber. Er konnte diesen Zusammenhang allerdings nicht statistisch beweisen.

IV Untersuchungen:

IV 1. Untersuchungsmethoden

Bei der Untersuchung der Spender wurde HB_s-Antigen mit der passiven Hämagglutination (Hepanosticon-Test, Firma Organon) bestimmt. Hier werden mit Formalin stabilisierte Erythrozyten vom Schaf benutzt, die mit einem ebenfalls vom Schaf stammenden Antikörper gegen HB_s-Antigen sensibilisiert sind. Die Erythrozyten werden lyophilisiert geliefert. Zum Kit gehören Sedimentationsröhrchen. Ein Kontrollantigen ist nicht vorhanden. Humane Antikörper gegen HB_s-Antigen zur Prüfung der Spezifität stehen ebenfalls nicht zur Verfügung. Dafür werden Erythrozyten angeboten, mit denen positiv reagierende Patientenseren behandelt und nochmals untersucht werden. Dabei werden unspezifisch reagierende Faktoren (Rheumafaktoren, Forssmann-Antikörper, Antikörper gegen Schafproteine) durch Adsorption beseitigt. Nach der Vorbehandlung wiederum positiv reagierende Seren werden als spezifisch reagierend angesehen.
Die lyophilisierten Erythrozyten des Hepanosticon-Tests werden in 0,9%iger NaCl-Lösung resuspendiert. Von dieser Suspension werden 0,5 ml in jedes Röhrchen pipettiert und anschließend 0,01 ml Patientenserum zugefügt. Die Reaktionszeit beträgt 3 Stunden bei Zimmertemperatur, die Ablesung erfolgt über einem Spiegelgestell. Der Test ist weniger empfindlich als der Ausria II 125 Test. Nach Untersuchungen von LANGE (32) und THAMER (70) werden nur etwa 69 % der in Ausria II 125 Test als antigenhaltig erfaßten Seren nachgewiesen.

Spender und die oben erwähnten 75 Herz-Lungen-Maschinen-Patienten wurden auf SGPT untersucht. Es wurde der optimierte optische Test von Merck verwandt.

Alle zur Verfügung stehenden Seren der Herz-Lungen-Maschinen-Patienten wurden mittels Ausria II 125 Test auf HB_s-Antigen überprüft: In Lochplatten werden mit Meerschweinchen-Antikörpern gegen HB_s-Antigen beschichtete Plastikkugeln mit 0,2 ml Patientenserum zwei Stunden bei 45°C im Wasserbad inkubiert. Nach einem fünfmaligen Waschvorgang wird J^{125} markierter Human-Antikörper zugegeben. Es wird dann nochmals eine Stunde bei 45°C inkubiert. Danach werden die Kugeln nochmals gewaschen und kommen in Meßröhrchen. Diese Meßröhrchen werden im Szintillations-Zähler auf Impulse/min gemessen. Für jeden Testsatz werden sieben negative und drei positive Kontrollen mitgeführt. Grenzwert ist das 2,1-fache des Mittelwertes der negativen Kontrollen.

85 Seren wurden auf HB_s-Antikörper untersucht. Der Nachweis von HB_s-Antikörper mittels Ausab läuft nach demselben Prinzip wie Ausria II. Allerdings sind hier die Kugeln mit Antigen beschichtet und das Antigen radioaktiv markiert.

IV 2. Untersuchungsmaterial

Von den 204 zur Verfügung stehenden Blutproben wurden alle auf HB_s-Antigen mittels Ausria II untersucht. In 75 Fällen, nämlich bei den Patienten, die persönlich erschienen waren, wurde außerdem SGPT untersucht.

Da zum Jahresende 1975 erstmals eine empfindliche Nachweismethode für HB_s-Antikörper der Abott Labatories (Ausab) zur Verfügung stand, konnten 85 Seren auch auf HB_s-Antikörper untersucht werden.

IV 3. Patienten

Untersucht wurden Patienten, die sich vom 1.1. - 31.12.1974 einer Herzoperation mittels Herz-Lungen-Maschine unterzogen hatten. Insgesamt waren es 340. Davon sind 42 Patienten an den Folgen ihrer Grunderkrankung verstorben. Es konnten also 298 Patienten in eine aus Kostengründen punktuelle Nachuntersuchung einbezogen werden. Im Mittel lag diese Nachuntersuchung 1 Jahr nach der Operation. Die Patienten wurden angeschrieben und sollten einmal persönlich und zum andern über ihren Hausarzt durch gezielte Befragung Hinweise über eine durchgemachte Hepatitis-B geben. Außerdem wurden sie aufgefordert, entweder über ihren Hausarzt oder persönlich eine Blutprobe zur Verfügung zu stellen.

246 Patienten (82,6 %) haben den Fragebogen beantwortet, 204 stellten außerdem eine Blutprobe zur Untersuchung zur Verfügung. Davon erschienen allerdings nur 75 persönlich.

V Ergebnisse

1) Die Fragebogenaktion brachte folgendes:

Zu untersuchende Patienten	298		
Fragebogen zurück	246	=	82,6 %
erhöhte Transaminasen angegeben	4		
Lebererkrankung ohne Ikterus	1		
Leberparenchymschaden	1		
Hepatitis 2 ikterisch 3 anikterisch	5	=	2,03 %
	11	=	4,47 %

Von diesen 11 Patienten stand in 7 Fällen eine Blutprobe zur Verfügung. Sie waren alle Antigen negativ. In 2 Fällen, bei denen erhöhte Transaminasen angegeben waren, waren diese immer noch erhöht. In 2 Fällen von Hepatitis konnte auch auf HB_s-Antikörper untersucht werden. Auch diese Untersuchungen waren negativ. Eine tabellarische Übersicht soll dies noch einmal verdeutlichen:

	Alter	Geschl	Diagnose	transf. Kons.	Labor nach Operation Dat	SGOT	SGPT	ges. Bil	HBs Ag	anti HBs	Fragebogen	eigene Unters. Dat	SGPT	HBs Ag	anti HBs
S.H.	50		Komb.Aorten-vitium	10	14T	11	27	0,45	-	-	nur erhöhte Transami-nasen	16M	34	Ø	-
					2M	o.B.									
					14M	28	35	-	-	-					
B.A.	52		"	18,1P1	3W	12	9	0,81	-	-	kein sicherer Hin-weis auf Hepatitis	15M	24	Ø	-
					6W	19	6	-	-	-					
					3M	112	58	1,4	-	-					
					4M	55	46	-	-	-					
					7M	5	5	-	-	-					
A.O.	46		Ventrikelsep-tumdefekt	11	14T	-	64	0,81	-	-	kein sicherer Hin-weis auf Hepatitis	15M	170	Ø	-
					3W	22	48	0,54	-	-					
					6W	17	13	-	-	-					
E.H.	37		Multivalv. Vitium	26,9P1	4M	15	38	-	-	-	nur erhöhte Transami-nasen	-	-	-	-
					8M	11	21	-	-	-					
S.J.	9		Ventrikelsep-tumdefekt	7	3W	48	95	0,54	-	-	Lebererkrankung ohne Ikterus	-	-	-	-
					4W	34	70	0,45	-	-					
					2M	21	25	-	-	-					
					5M	11	8	.	-	-					
R.W.	42		Multivalv. Vitium	17,2Ery Ko	3W	31	37	0,40	Ø	-	Leberparenchym-schaden	16M	27	Ø	-
					5W	11	9	0,6	-	-					
					3M	22	25	-	Ø	-					
					14M	-	27	-	Ø	-					
H.E.	11		Vorhofscheide-wanddefekt	5	Krankenakte fehlt						Ikterische Hepatitis keine Krankenhaus-berichte und keine	-	-	-	-

T = Tage, W = Wochen, M = Monate

	Alter	Geschl	Diagnose	transf. Kons.	Labor nach Operation Dat	SGOT	SGPT	ges. Bil	HBs Ag	anti HBs	Fragebogen	eigene Unters. Dat	SGPT	HBs Ag	anti HBs
J.I.	36		Vorhofseptum-Defekt	2,1OP1	14T	15	44	2,34	Ø	-	Serumhepatitis	-	-	-	-
					3W	14	12	0,95	-	-					
					4W	-	11	1,17	Ø	-					
					2M	380	210	8,9	Ø	-					
W.E.	28		Fallot'sche Tetralogie	9,5P1	3W	6	15	0,36	Ø	-	Anikterische Hepatitis	18M	-	Ø	Ø
					7W	26	30	0,52	-	-					
					2M	12	17	0,74	Ø	-					
					4M	3	8	-	-	-					
					6M	15	18	0,64	-	-					
K.M.	36		Vorhofseptum-Defekt		14T	36	62	0,36	Ø	-	Anikterische Hepatitis	-	-	-	-
					3W	32	70	-	-	-					
					2M	255	550	0,9	-	-					
R.T.	6		Fallot'sche Tetralogie	5,1P1	14T	10	8	-	-	-	Verdacht auf anikterische Hepatitis	9M	7	Ø	-
					2M	41	25	0,77	Ø	Ø					

Die Laborwerte vor der Operation wurden in dieser Zusammenstellung nicht mit berücksichtigt, da sie in allen Fällen ohne pathologischen Befund waren.

2. Die Blutuntersuchungen zeigten folgende Ergebnisse:

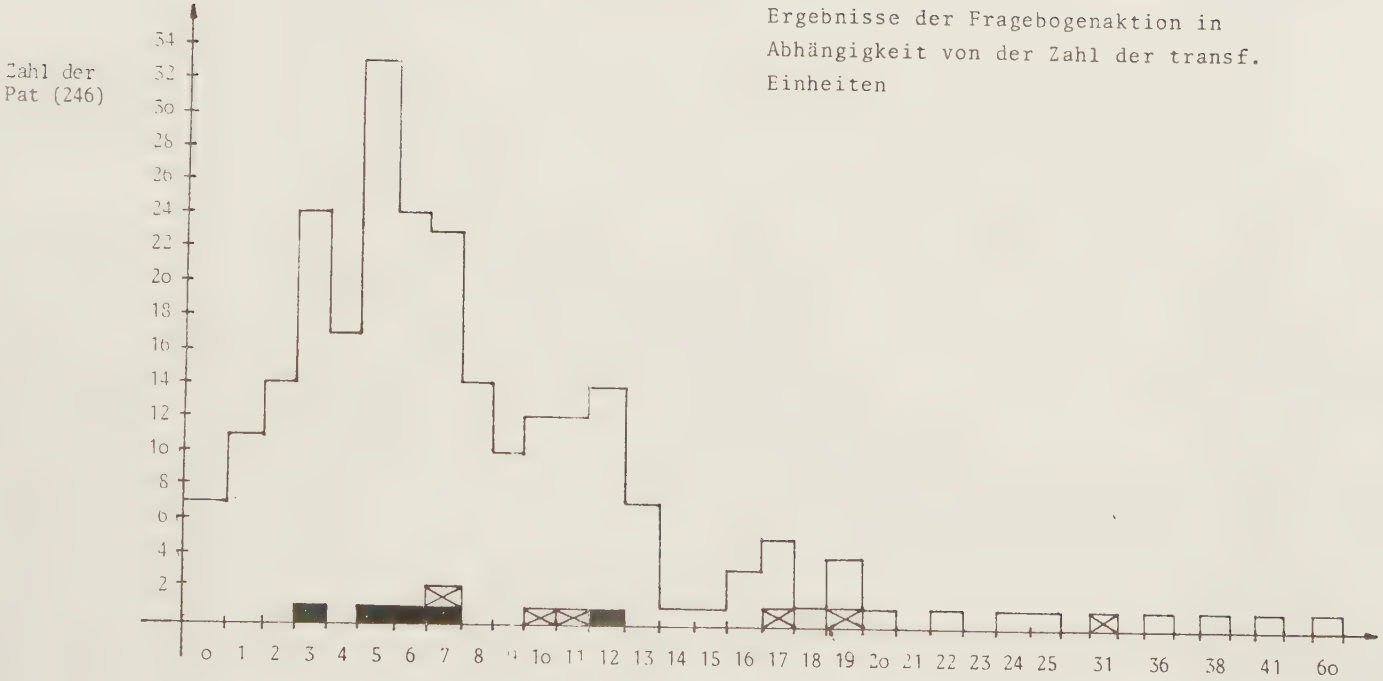
Zu untersuchende Patienten	298		
Blutproben standen zur Verfügung	204	=	68,5 %
2,1 Untersuchung auf HB_s-Antigen	alle		
davon waren positiv	5	=	2,45 %
2.2 Untersuchung auf HB_s-Antikörper	85	=	28,5 %
davon waren positiv	16	=	18,8 %
2.3 Untersuchung auf SGPT	75	=	25,2 %
davon waren erhöht	11	=	14,6 %

Auch hier eine tabellarische Übersicht zu 2.1

	Alter	Geschl	Diagnose	transf. Kons.	Labor nach Operation Dat	SGOT	SGPT	ges. Bil	HBs Ag	anti HBs	Fragebogen	eigene Unters. Dat	SGPT	HBs Ag	anti HBs
S.F.	57		Aortenvitium	13	14T	15	22	0,64	-	-	weitere Kontrollen o.B.	13M	24	+	-
G.H.	57		Aortenaneurysma	9,2Ery	11T 4W	12 4	18 13	0,58 -	- +	- -	Fragebogen ohne Hinweise	9M	-	+	-
R.L.	50		Mitralvitium	3	4W 10W	11 o.B.	21	0,41	Ø	-	"	8M	-	+	-
K.J.	45		Aortenvitium	8	4W	20	57	-	-	-	"	14M	-	+	Ø
P.J.	51		Vorhofseptumdefekt	3	3W	10	14	0,36	Ø	-	"	7M	7,9	+	-

Die beiden folgenden Graphiken sollen nun die Abhängigkeit der Ergebnisse der Fragebogenaktion, der HB_s-Antigen und HB_s-Antikörper-Untersuchungen von der Zahl der transfundierten Einheiten zeigen:

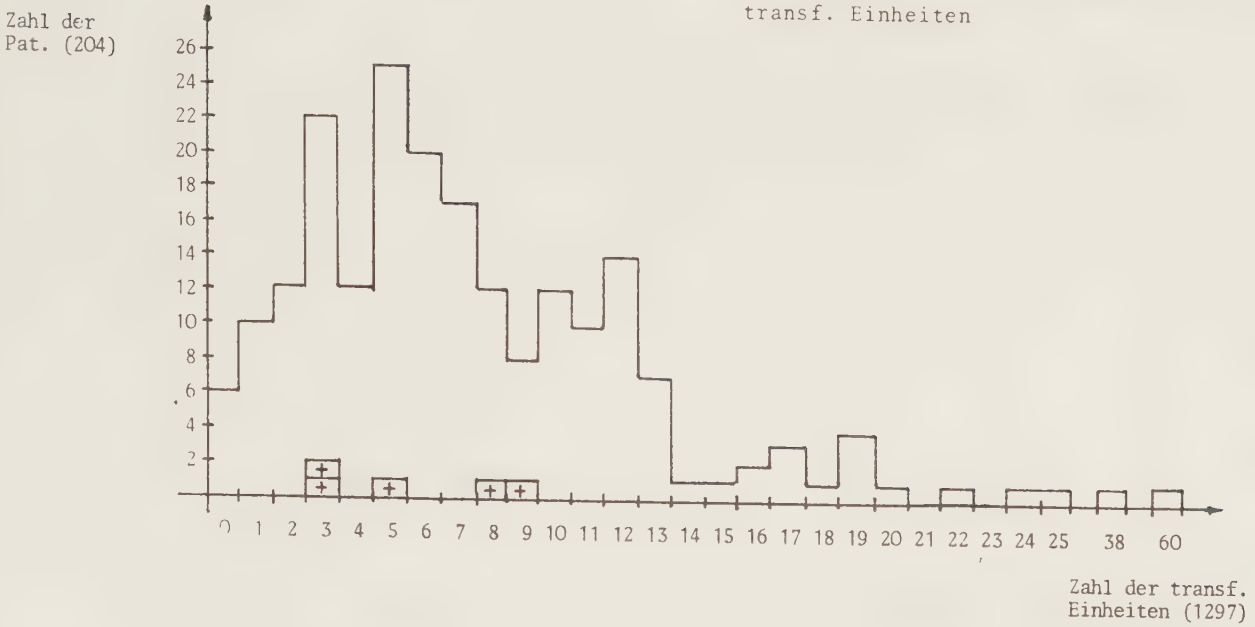
Ergebnisse der Fragebogenaktion in Abhängigkeit von der Zahl der transf. Einheiten



Risiko: ⊠ = Lebererkrankung (6) 3,6 / 1000 transf.E o. 2,4 / 100 Pat.
2,03/

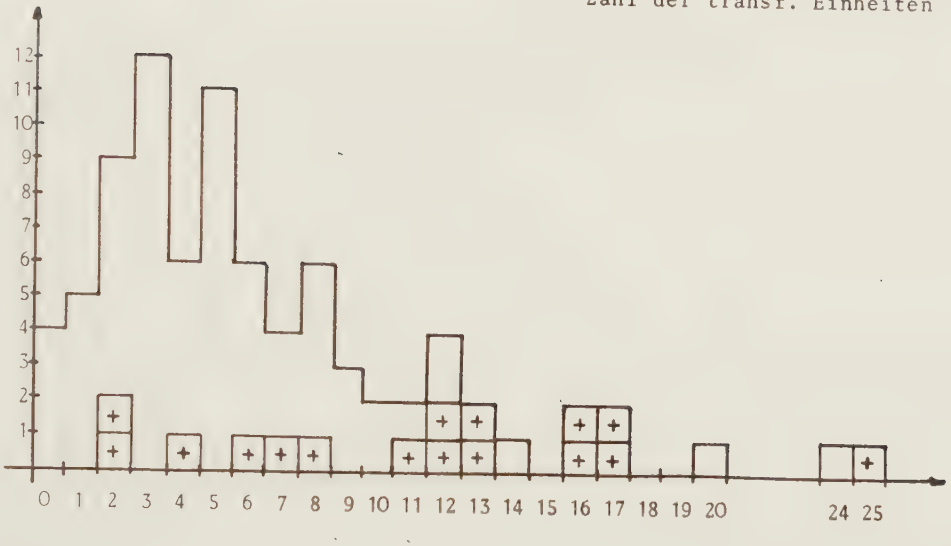
■ = Hepatitis (5) 3,0 /

Ergebnisse der HB_s-Ag Untersuchungen in Abhängigkeit von der Zahl der transf. Einheiten



Risiko: ⊞ = HB_s-Ag pos. (5) 3 / 1000 transf. E. o. 2,45 / 100 Pat.

Ergebnisse der HB_s-Ak Untersuchungen in Abhängigkeit von der Zahl der transf. Einheiten



Risiko: [+] = HB_s-Ak pos. 16 = 18,8 / 100 Pat.

VI Diskussion der Ergebnisse

Eine Zusammenfassung der eigenen Ergebnisse zeigt folgendes:

Hepatitis-B-Risiko/Pat.	2,03	%
transf. Einheiten/Pat.	6,7	
rechnerisches Risiko/ transf. Einheit	0,3	%
HB_s-Antigen positiv	2,45	%
HB_s-Antikörper positiv	18,8	%

Zum Vergleich die Werte aus der Literatur (Erwartungswerte)

Hepatitis-B-Risiko/Pat.	$\bar{x}$ =	29,6	%
transf. Einheiten/Pat.	$\bar{x}$ =	11,4	
rechnerisches Risiko/ transf. Einheit	$\bar{x}$ =	3,7	%
HB_s-Antigen positiv	$\bar{x}$ =	10,0	%
HB_s-Antikörper positiv bis max.		82,0	%

Der direkte Vergleich ergibt ein um 10-fach besseres Ergebnis für die eigenen Untersuchungen. Das Ergebnis wird durch die Tatsache gestützt, daß Antigen- und Antikörperbefunde in der gleichen Größenordnung geringer ausfielen. Das Risiko einer Auseinandersetzung mit dem Hepatitis-B-Virus war also wesentlich geringer.
Es muß allerdings berücksichtigt werden, daß es sich, wie schon oben gesagt, um eine aus Kostengründen punktuelle Nachuntersuchung handelt. Sie ist damit nicht so aussagekräftig wie die Langzeituntersuchungen der zitierten Autoren. In einem Punkt hat sie allerdings absolute Gültigkeit: Ikterische Hepatitis nach Transfusionen. Sie wurde in 2 von

246 Fällen diagnostiziert (0,8 %). Vergleichbare Werte bei anderen Autoren liegen zwischen 1,4 % GLINZ (25) und 35 % SCHLAAK (74, 75). Dies unterstreicht die Tatsache, daß es sich bei den eigenen Untersuchungen nicht um ein günstiges Zufallsprodukt, bedingt durch Mängel in der Versuchsanordnung handelt.
Es bleibt zu diskutieren, wieso in Düsseldorf derart günstige Ergebnisse erzielt werden konnten. Es gibt zwei wichtige Gründe:
Die Spender-Untersuchung und die Zahl der transfundierten Einheiten.

In Düsseldorf werden bei Herz-Lungen-Maschinen-Operationen nur Konserven kontrollierter Dauerblutspender verwandt: Sie befinden sich unter ständiger ärztlicher Kontrolle. Besonderer Wert wurde auf die laborchemischen Untersuchungen gelegt, die bei jeder Spende durchgeführt wurden. Bei Abweichungen von den Normalwerten wird das Blut nicht verwendet und der Spender von weiteren Blutspenden ausgeschlossen. Schon vor der Spenderuntersuchung auf HB_s-Antigen wurden Spender, die in einen Hepatitisfall verwickelt waren, mit einem "H" gekennzeichnet. Sobald sie mit einem zweiten Fall von Hepatitis in Verbindung gebracht werden konnten, wurden sie von der Blutspende ausgeschlossen.
Diese Spender stammen aus gesicherten sozialen Verhältnissen. Sie wissen, wofür ihr Blut benötigt wird, viele sind telefonisch erreichbar und bereit, auch zu ungünstigen Zeiten, Blut zu spenden. Die Bezahlung ist als Motiv unwesentlich und eher als Anerkennung für ideelles Verhalten zu werten.

Die Bedeutung der Spenderauswahl haben auch andere Autoren bestätigt (PRINCE, 64, WALSH, 88). Sie konnten nachweisen, daß von Risikospendern ein erhöhtes Hepatitisrisiko ausgeht. ALTER et al (1) haben ältere Studien überprüft und errechnet, daß durch Ausschluß von Risikospendern das

Posttransfusionshepatitisrisiko um 70 % gesenkt werden könnte, würden alle Antigen positiven Spender eliminiert, könnte das Risiko um weitere 25 % gesenkt werden. Es verbliebe ein hypothetisches Restrisiko von 5 %. Die daraufhin begonnene Studie ergab mit 7,1 % Erkrankungen annähernd die erwartete Zahl.

Der zweite Grund ist die Zahl der transfundierten Einheiten. Setzt man den Wert der anderen Untersucher 11,4 mit 100 % an, dann wurden in Düsseldorf im Schnitt 41 % weniger Konserven verwendet. Das Risiko einer Transfusionsreaktion ist also um 41 % geringer als bei anderen Untersuchern. Hinzu kommt, daß bei den Transfusionen passive Prophylaxe betrieben wurde. 10 % der Spender haben HB_s-Antikörper. Es gilt als gesichert, daß genügend hohe Antikörper-Titer immunisierend wirken (52). Damit sind in Düsseldorf zwei Grundbedingungen zur Reduktion des Hepatitisrisikos erfüllt, so daß ein Zusammenhang zwischen der Zahl der applizierten Einheiten und Hepatitisrisiko, wie er von anderen Autoren (GLINZ, PANDEL, SCHLAAK) festgestellt wurde, nicht beobachtet werden konnte.
Es verbleibt ein Restrisiko, da Antigen-positive Konserven transfundiert wurden, die nur mit dem RIA eliminiert werden können.
So stellte GITNIK (24) fest: 2,2 % CEP negative Konserven sind RIA bzw. RCA positiv und erzeugen bei Transfusionen in 39 % der Fälle eine Hepatitis und in weiteren 13 % eine Immunantwort.

Weitere Forderungen zur Reduktion des Hepatitisrisikos müssen daher sein:

1. Untersuchung der Blutspender mit empfindlichsten Methoden (RIA oder ELISA).

2. Langzeitkontrolle der Blutempfänger.

3. Untersuchungen aller Patienten und des Krankenhauspersonals auf HB_s-Antigen, damit andere Infektionswege kontrolliert und beobachtet und damit vermeidbare Risiken in Zukunft ausgeschlossen werden können.

4. Aktive und passive Immunisierung.

Die letzten beiden Probleme werden zur Zeit wissenschaftlich bearbeitet und es ist zu erwarten, daß es nach Lösung dieser Probleme das Risiko einer Hepatitis B nach Transfusionen nicht mehr gibt. Ungelöst bleibt damit allerdings das Risiko der Hepatitis C. In mindestens 10 % der Fälle von Hepatitis nach Transfusionsanamnese wird kein HB_s-Antigen nachgewiesen (18, 66). Auch KNODELL (34) stellte fest, daß durch die konsequente Spenderuntersuchung Hepatitis B nicht mehr länger das wichtigste ätiologische Agens einer Hepatitis mit Transfusionsanamnese ist. Eine Reduktion des Restrisikos auf null ist also nur möglich, wenn auch hier der oder die Erreger gefunden werden.

Als Resümee dieser Untersuchung läßt sich sagen, daß von transfusionsmedizinischer und operationstechnischer Seite (Konservenverbrauch) alles getan wird, um das Transfusionshepatitisrisiko so gering wie möglich zu halten.

ZUSAMMENFASSUNG:

Es wurde neben einem kurzen geschichtlichen Rückblick zum Thema Hepatitis B ein Überblick über Eigenschaften und klinische Bedeutung des HB_s-Antigens gegeben.

An Hand von Zahlenmaterial wurde das Problem der Antigen-Durchseuchung der Bevölkerung und das damit verbundene Hepatitisrisiko nach Bluttransfusionen dargestellt.
Es wurde nachgewiesen, daß die nicht-parenteralen Übertragungswege nur eine untergeordnete Rolle spielen. Außerdem wurde kurz auf das Problem der Antigen-negativen Hepatitiden hingewiesen.

Die Aufschlüsselung des Zahlenmaterials anderer Autoren zum Thema brachte als Ergebnis:

Hepatitisrisiko/Pat	$\bar{x}$ = 29,6 %
transf. Einh. /Pat	$\bar{x}$ = 11

Diese Autoren betrachten die Bluttransfusion als Hauptrisiko einer Hepatitis und stellen einen Zusammenhang zwischen der Zahl der applizierten Einheiten und Hepatitisrisiko fest.

Die Nachuntersuchung Düsseldorfer Herz-Lungen-Maschinen-Patienten brachte ein 10-fach besseres Ergebnis:

Hepatitisrisiko/Pat	2,03 %
transf. Einh. /Pat	6,7

Ein Zusammenhang zwischen der Zahl der applizierten Einheiten und Hepatitisrisiko bestand nicht. Die Gründe für dies außergewöhnlich gute Ergebnis sind:

1. Die Einführung des kontrollierten Dauerblutspenders
2. Die klinische und laborchemische Überwachung der Spender
3. Elimination nicht-parenteraler Infektionsmodi
4. Gezielte Indikation zur Bluttransfusion

LITERATURVERZEICHNIS

1. ALTER,H.J. et al : Posttransfusion hepatitis after exclusion of commercial and hepatitis-B antigen-positive donors
Ann Intern.Med. 77:691-9 Nov. 72

2. ARNDT,H.J. et al : Abnahme der Transfusionshepatitis nach Einführung der Transaminasen- und Australia (SH) -Antigen-Bestimmung bei Blutspendern
Dtsch. Med. Wochenschr. 96:1371-2
20. Aug. 71

3. ARNDT-HANSER,A., FIEDLER,H., FREY-WETTSTEIN, MAAS,G., REINECKE,V., VERMYLEN,C. : Hepatitisverhütung und Bluttransfusion
Dtsch. Med. Wochenschr. 100:207
31. Jan. 75

4. ARNDT-HANSER,A., et al : Letter: Prevention of posttransfusion Hepatitis
Lancet 2:345 10. Aug. 74

5. BARKER,L.F. et al : Transmission of serum hepatitis
J. Amer.med.Ass. 211, 1509 1970

6. BARKER,L.F. et al : Hepatitis B core antigen: Immunologie and electron microscopy
J. Virol 14:1552 1974

7. BAYER,M.E., BLUMBERG,B.S., WERNER,B. : Particles associated with Australia antigen in sera of patients with Leukemia, Down's syndrom and hepatitis
Nature (London) 218, 1057 1968

8. BLUMBERG,B.S. : A short history of Australia antigen in GEROK,W., SICKINGER,K. ed DRUGS AND THE LIVER, Stuttgart
Schattauer 1975

9. BLUMBERG,B.S., ALTER,H.J., VISNICH,S. : A "new" antigen in Leukemia sera
J.Amer.med.Ass. 191, 541 1965

10. BRODERSEN,M. et al : Kontakthepatitis - Hepatitis A und B im Vergleich
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 81:1352-3 1975

11. BUETLER,R. et al : Evaluation eines Radioimmunassays für Reihenuntersuchungen auf Hepatitis B Antigen bei Blutspendern
Schweiz. Med. Wochenschr. 104:1316-21 21. Sep. 74

12. BUSCH,H., VON EISENHART-ROTHE,B., SASSE, U.K. : Hepatitis B und Blutübertragung (Transfusionshepatitis oder Hospitalhepatitis ?)
Infusionstherapie 1 (8):633-43 Dez. 74

13. CONRAD,M.E., KNODELL,R.G. : Viral hepatitis 1975
JAMA 233 (12) : 1277-8 22. Sep. 75

14. DANE,D.S., CAMERON,C.H., BRIGGS : Viruslike particles in serum of patients with Australia-antigen associated hepatitis
Lancet I, 695 1970

15. DE RITIS,F., GRAVINA,E., SOAME,G. : Hepatitis B virus antigen quantitation by radioimmunassay (RIA) in viral hepatitis and in chronic liver diseases;
Acta Hepato-Gastroenterol. 22:4-13 Feb. 75

16. DUDLEY,F.J., FOX,R.A., SHERLOCK,S. : Cellular immunity and hepatitis associated Australia antigen liver disease
Lancet: 1, 723 1972

17. ELLING,P., NIELSEN,J.O., DIETRICHSON,O. : Quantitative studies of Australia antigen in acute and chronic hepatitis
Vox. Sand. Suppl. 24:44-54 1973

18. FEINSTONE,S.M., KAPIKIAN,A.Z., PURCELL,R.H., ALTER,H.J., HOLLAND,P.V. : Transfusion-assiciated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B
N. Engl. Med. 292:767-70 10. Apr. 75

19. FIEDLER,H. : Prophylaxe der Transfusionshepatitis? Kritische Anmerkungen
Dtsch. Med. Wochenschr. 99:1511-2 12. Ju. 74

20. FRÖSNER,G. : Spielt neben der Hepatitis B eine "Hepatitis C" eine wesentliche Rolle im Transfusionswesen?
Internist (Berlin) 17 (5):256-7
Mai 76

21. FROESNER,G., SUGG,U., SCHNEIDER,W. :
Half life of transfused anti-HBs
Dev. Biol. Stand 30:316-19 1975

22. FROESNER,G., SUGG,U., SCHNEIDER,W. :
Hepatitis B Antikörper bei Blutspendern im Südwestdeutschen Raum
Munch. Med. Wochenschr. 117:81-2
17. Jan.75

23. GERIN,J.L. et al : Biophysical properties of Australia-antigen
J. Virol 4, 763 1972

24. GITNICK,G.L., KOERTZ,R.L. : Hepatitis B antigen: new technics for the reduction of posttransfusion hepatitis
Am. J. Gastroenterol. 61:366-70
Mai 74

25. GLINZ,W., KNOBLAUCH,M., ROTHLIN,M. :
Häufigkeit und Verlauf der ikterischen und anikterischen Transfusionshepatitis
Helv. Chir. Acta 39:303-8 Mai 72

26. GOCKE,D.J. : A prospektive study of posttransfusion hepatitis. The role of Australia-antigen
J. Amer. med.Ass. 219:1165-70 1972

27. HEATHCOTE,J., GATEAU,P., SHERLOCK,S. :
Role of hepatitis-B antigen carriers in nonparenteral transmission of the hepatitis-B virus
Lancet 2:370-1 17. Aug.74

28. HELCL,J., JANOUT,V., DOUBKOVA,S., JURIN,I., OLEJNIK,O., VALNICEK,S., SVANDOVA,E. : Retrospective study of the incidence of viral hepatitis in patients operatet under extra-corporeal circulation
J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol. (Praha) 15:278-85 1971

29. HELSKE,T. : Carriers of hepatitis B antigen and transfusions hepatitis in Finland
Scand J. Haematol Suppl 22 1974

30. HOLTERMÜLLER,K.H. et al : Prospektive Untersuchung von Hepatitis-B Antigen - (HBsAg) - positiven, gesunden Blutspendern
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 81:1359-61 1975

31. IWARSON,S., AHLMEN,J., ERIKSSON,E., HERMODSSON,S., KJELLMAN,H., LJUNGGREN,C., SELANDER,D. : Hepatitis B immune serum globulin in prevention of hepatitis B among hospital personnel
Dev. Biol. Stand. 30:305-09 1975

32. KABOTH,U. : Chronische Hepatitis und Leberzirrhose als Folgeerkrankung der Australia-Antigen-positiven Virushepatitis in LINDER,H. : Die chronische Hepatitis
Verlag Gerhard Witzstrock GmbH.
Baden Baden, Brüssel 1974

33. KLEY,R. et al : Ausscheidung von Hepatitis-B-Antigen im Speichel und Urin während des Verlaufs der akuten Virus-Hepatitis Typ B
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 81:1356-8 1975

34. KNODELL, R.G., CONRAD,M.E., DIENSTAG,J.L., BELL,C.J. : Etiological spectrum of post-transfusion hepatitis
Gastroenterology 69 (6) : 1278-85 Dez.75

35. KNOLLE,J., BORN,M., HESS,G., KLINGE,O., ARNOLD,W., BITZ,H., MEYER ZUM BÜSCHENFELDE,K.H. : Die Charakterisierung des klinisch gesunden Hepatitis-B-Antigen (HBsAg)-Trägers
Klin. Wochenschr. 54 (12) :567-78 15.Jun.76

36. KORETZ,R.L., OVERGY,L.R., GITNIK,G.L. : Post-Transfusion hepatitis: The role of hepatitis B antibody
Gastroenterology 70 (4):556-61 Apr.76

37. KRECH,U., SONNABEND,W., JUNG,M. : Au/SH-Antigen im Blut und in der Leber bei gesunden Personen und bei Patienten mit verschiedener Verlaufsform der Hepatitis in KÜHN,H.A., MARKOFF,N.G., MEIER,M.S., Aktuelle Hepatologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1973

38. KRUGMANN,S., GILES,J.P. : Viral hepatitis: new light on an old disease
J. Amer.med.Ass. 212, 1019 1969

39. KRUGMANN,S. : Viral hepatitis type B: Propects for active immunization
Dev. Biol. Stand 30:363-367 1975

40. LANDER,J.J., ALTER,H.J., PURCELL,R.H.: Frequency of antibody to hepatitis-associated antigen as measured by a new radioimmunassey technique
J. Immunol. 106:1166-71 1971

41. LANGE,W., KOEHLER,H., APODACA,J. : Der Nachweis von Hepatitis-B- (Surface)-Antigen. Ein Vergleich verschiedener serologischer Verfahren.
Dtsch. Med. Wochenschr. 100:508-12 14.Mär.75

42. LANGE,W., KOEHLER,H., APODACA,J. : Der Aus AB-Test, ein Radioimmunassay in der soliden Phase zum Nachweis von Antikörpern gegen Hepatitis B (Surface) - Antigen (Anti HBs Ag)
Zentralbl. Bakteriol. (Orig A) 229:423-8 Dez.74

43. LARMI,T.K.I. : Jaundice following cardiopulmonary bypass
Ann. Chir. Gynaecol. Finn. 62:2-8 1973

44. LEE,W.M., REED,W.D., MITCHELL,C.G., WOOLF,I.L., DYMOCK,I.W., EDDLESTON,A.L.W.F., WILLIAMS,R. : Cell-mediated immunity to hepatitis B surface antigen in blood donors with persistent antigenaemia,
GUT 16 (6):416-20 Jun.75

45. LEE,A.K.Y., TSE,T.F., MOK,C.K. : Australia antigen in open-heart surgical unit in Hong Kong
Aust. N.J. Med. 4:8-11 Feb.74

46. LEHMANN,H., SCHLAAK,M. : Schützt anti-HBs vor einer posttransfusionellen Hepatitis?
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 81:1361-3 1975

47. LEHMANN,H., SCHOBER,A., SCHLAAK,M. : Klinische Bedeutung des HB-Antikörper nachweises
Verh. Dtsch. Ges.Inn. Med. 80:456-7 1974

48. LIEBERMEISTER,R.G.A. : Hepatitis-B-Antigen bei Virushepatitis in München
Med. Klin. 69:1202-7 5.Jul.74

49. LINHART,P., KOMMERELL,B., ERBE,R., SCHNEID,M. :
Vergleich von Laborwerten bei akuter HB-Ag-positiver und HB-Ag-negativer Hepatitis
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 80:471-2 1974

50. LÜRMANN : Eine Ikterusepidemie.
Berlin. Klin. Wschr. 22, 20 1885

51. MELNICK,J.L., HOLLINGER,F.B., DREESMAN ,G.R. :
Recent advances in Viral Hepatitis
South. Med. J. 69 (4) : 468-75
69 (5) : 634-41

52. MEYER ZUM BÜSCHENFELDE,K.H., BOLTE,J.P. :
Hepatitis-Risiko durch Blut und Blutprodukte und Möglichkeiten einer Hepatitis-Prophylaxe
Internist (Berlin) 15:471-8 Sep.74

53. MÜLLER,R., STEPHAN,B., DEICHER,H. :
Anti-HBs Ag assay using the Ausria system with standart antigen dilutions
Dev. Biol. Stand 30:111-3 1975

54. MÜLLER,R., KRETH,H.W., DEICHER,H. :
Die Bedeutung der Antigenämie für den Verlauf der Australia-Antigen-positiven Hepatitis
Dtsch. Med. Wochenschr. 96:1268-71 30.Jul.71

55. MÜLLER,R., KALDEN,J., MAESS,J. :
Die Bedeutung des Australia-Antigens für die Ätiologie und Pathogenese der chronischen Hepatitis
in LINDER,H. Die chronische Hepatitis
Verl. Gerhard Witzrock GmbH.
Baden Baden, Brüssel 1974

56. MÜLLER,R., STEPHAN,B., DEICHER,H. :
Nachweis von Antikörper gegen Hepatitis B-Antigen (HB-Ag) mit einem neuen radioimmunologischen Verfahren
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 80:459-61 1974

76. SCHLAAK,M., BERNHARD,A., HELD,K., JIPP,P., SACHS,V., SCHAEFER,J. :
Zur Transfusionshepatitis nach Herzoperationen
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 77:1201-3 1971

77. SCHLICHT,I., WEISE,W., RUTSCH,W., MARTIN,W. :
Nachweis des Australia-Antigens im Serum Leberkranker
Dtsch. Med. Wochenschr. 99:671-5 5.Apr.74

78. SCHOBER,A., THOMSON,R. : Natur und Nachweis des Hepatitis-B-Antigens und seines Antikörpers.
Internist 14, 546 1973

79. SCHOBER,A., BISWAS,R.M., THOMSSEN,R.:
Direct solidphase radioimmunassay (dSP-RIA) for detection of antibody to hepatitis B surface (HBs) antigen
Dev. Biol. Stand. 30:93-102 1975

80. SCHUMACHER, K. : Zellgebundene Immunreaktion bei der chronischen Hepatitis in
LINDER H. Die chronische Hepatitis.
Verlag Gerhard Witzstrock GmbH., Baden-Baden, Brüssel 1974

81. SLATER,S.D.: Alloantibodies and Australia antigen after open heart surgery
J. Clin. Pathol. 27:45-9 Jan.74

82. SOULIER,J.P. : New data on HB antigen. Plenary session lectures of the International Society of Blood Transfusion at Helsinki July 27.Aug.75

83. STROHM,W.D., HOY,U., STILLE,W. :
Klinische und biochemische Unterschiede im Verlauf von Hepatitis infectiosa und Serumhepatitis
Münch. Med. Wochenschr. 116:1031-6 17.Mai 74

84. SUTNICK,A.J., THOMAS,W., BLUMBERG,B.S., VIERUCCI,A. :
Australia antigen, posttransfusion hepatitis and the chronic carrier state
Am. J. Dis. Child. 123-392-400 Apr.72

85. TAYLOR,P.E. : Present and future trends in the laboratory diagnosis of viral hepatitis
Dev. Biol. Stand. 30:41-54 1975

86. THAMER,G. : Empfindlichkeit und Spezifität des Solid-Phase-Radio-Immunassays Ausria 125 zum Nachweis des Australia Antigens
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 80:457-9
1974

87. THAMER,G. : Das Australia-Antigen und seine klinische Bedeutung
Dtsch. Med. Wochenschr. 99:711-5
5.Apr.74

88. WALSH,J.H. et al : Posttransfusion hepatitis after open-heart operations. Incidence after the administration of blood from commercial and volunteer donor populations
J. Amer. med. Ass. 211:261-5 12.Jan.70

89. WARNATZ,H. : Immune reactions to hepatitis B antigen in acute and chronic hepatitis
Acta. Hepatogastroenterol (Stuttg)
21:237-44 Aug.74

90. Zur Hepatitis-B-Antigenbestimmung bei Blutspendern
Blut 30:135 Feb.75

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. H. Brüster ganz herzlich für die Überlassung des Themas und seine Unterstützung danken.

Wertvolle Anregungen bei der Bearbeitung des Themas verdanke ich dem akad. Rat Herrn Dr. R. Stute.
Weiter möchte ich mich bei Frau Gerlach für ihre Unterstützung bei den Laboruntersuchungen bedanken.

Lebenslauf

Am 14.6.1948 wurde ich in Gudensberg Bez. Kassel als Sohn des Eduard Feher und seiner Frau Anna-Maria geb. Steinbrecher geboren.

Nach Abschluß der Volksschule wechselte ich von der Dreikönigen-Volksschule zum Theodor-Schwann-Gymnasium in Neuss.

Nach dem Abitur leistete ich meinen Wehrdienst ab.

Zum Wintersemester 1970/71 immatrikulierte ich an der Universität Düsseldorf im Fachbereich Zahnmedizin.

Ich schloß das Studium im Sommer 1976 mit dem Staatsexamen ab und arbeite seit dieser Zeit als Assistent in freier Praxis.